

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

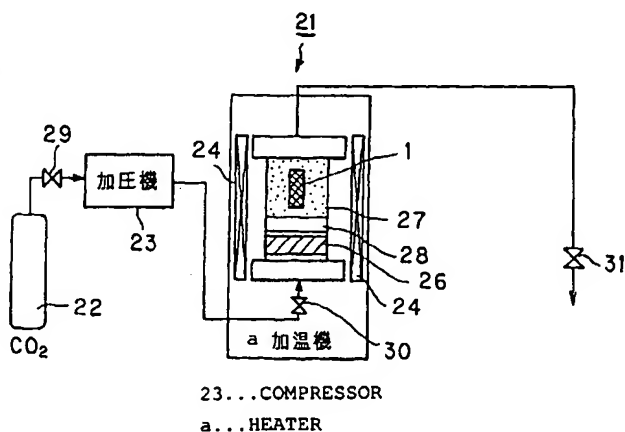
(10) 国際公開番号
WO 02/43799 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61M 29/02, A61F 2/06 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 伊垣敬二 (IGAKI, Keiji) [JP/JP]; 〒607-8035 京都府京都市山科区四ノ宮
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06831 神田町4番地 古橋山科ビル 株式会社 伊垣医療設計
(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 8 日 (08.08.2001) 内 Kyoto (JP). 山根秀樹 (YAMANE, Hideki) [JP/JP]; 〒
524-0011 滋賀県守山市今市町21番地ノ21 Shiga (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(74) 代理人: 小池 晃, 外(KOIKE, Akira et al.); 〒105-
0001 東京都港区虎ノ門二丁目6番4号 第11森ビル
Tokyo (JP).
(30) 優先権データ:
特願 2000-365036
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000) JP
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: STENT FOR BLOOD VESSEL AND MATERIAL FOR STENT FOR BLOOD VESSEL

(54) 発明の名称: 血管用ステント及び血管用ステント用素材



(57) Abstract: A stent to be implanted in a blood vessel. The stent (1) is made of a biodegradable polymeric material (2). The stent (1) is swollen and a sufficient amount of a drug is fixed to the swollen stent (1). Thus, the drug is continuously released into a blood vessel over long. A biodegradable polymer layer may be formed on the surface of the stent (1) having a drug fixed thereto to thereby control the rate of release of the drug fixed to the stent.

(57) 要約:

WO 02/43799 A1

本発明は、血管内に留置される血管用ステントであり、生体分解性ポリマー素材 (2) からなるステント (1) を膨潤させ、この膨潤されたステント (1) に対して薬剤を担持させることにより、十分な量の薬剤を担持させ、この薬剤を血管内に長期間に亘って連続的に放出させる。また、薬剤を担持したステント (1) の表面に、生体分解性ポリマー層を形成し、ステントに担持した薬剤の放出速度を制御する。



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

血管用ステント及び血管用ステント用素材

技術分野

本発明は、血管内に挿入される血管用ステントに関し、更に詳しくはステントを構成する素材に薬剤を担持させた血管用ステントに関する。

背景技術

血管形成術において、バルーン拡張術やステント植え込み術のような機械的な手技は、血管に対して損傷を与える可能性が大きい。血管の損傷した部位では、血栓形成による急性冠閉塞や、血管壁の治癒反応である血管内膜の増殖によって引き起こされる再狭窄などがしばしば生じる。

急性冠閉塞は血栓形成が関与しており、その予防に対しては、通常、静脈などを介し、全身薬物投与にて抗血栓療法が行われている。

一方、再狭窄は細胞の過大増殖によって引き起こされる。現在、このような細胞増殖を抑制させる薬剤の研究が盛んに行われており、数種の薬剤が良好な結果を得ている。

しかしながら、これらの薬剤の効果を得るためには、高濃度もしくは多量の薬剤を全身にわたって投与しなければならず、これによって副作用が生じる危険性が指摘されている。

そのため、近年、急性冠閉塞や再狭窄の予防に、局所的薬剤送達システム（LDDS ; Local drug delivery system）が安全且つ有効な方法として用いられている。このLDDSの1つとして、カテーテルを血管内に留置して、薬剤を目的部位に注入する方法が数種提案されているが、何れもカテーテルを長時間、継続して血管内に挿入し、血流を遮断させなければならず、薬剤の十分な効果を得ることが困難であり、いまだ実用化にいたっていない。

そのため、目的とする血管の部位に薬剤を運ぶLDDSの部材として、最も注目されているのがステントである。薬剤をステントに担持させ、このステントを目的部位に留置することによって、局所的に薬剤を投与することが可能となる。また、ステントは血流を阻害することなく、長期に亘って血管の目的部位に留置されるため、長時間に亘って十分な薬剤の効果が得られるLDDSとして使用することが可能である。

ところで、現在、臨床で使用されている血管用ステントは、全て金属製である。

金属は、材料そのものの内部に薬剤を混入させることができず、薬剤の付着は材料表面にしか行なうことができない。金属ステントに薬剤を付着させる方法として、コーティング、接着、又は薬剤を混入させたポリマーシートで覆うなどの方法がある。コーティング法又は接着法により金属製ステントの表面に薬剤を付着させた場合、薬剤そのものがステント表面より剥がれ落ちる問題がある。また、十分な薬効を得るための量の薬剤を付着させるのも困難である。

ポリマーシートで覆う方法では、薬剤を混入したポリマーシートの作製を、高温度下にて行なう必要性があり、薬剤の薬効を損なうおそれがある。

LDDSにおいては、薬剤の含有量や単位時間当たりの放出量、及び放出時間の制御が必要とされる。LDDSによって急性冠閉塞や再狭窄の予防をより効果的に行なうためには、目的の血管部位における薬剤の有効濃度が維持され、なお且つ薬剤が所定の期間に亘って血管壁及び血液中に放出されるような制御が可能であることが好ましい。

発明の開示

本発明は、LDDSの部材に生体分解性ポリマー素材からなるステントを適応し、生体分解性ポリマー素材からなるステントに対し、薬効を損なうことなく十分な効果を得ることができる薬剤を担持させ、薬剤がステント表面より剥がれ落ちることなく、ステントが血管の目的部位の局所に留置することができ、且つ必要期間に亘って有効濃度の薬剤が放出される血管用ステント及びその製造方法を提供することを目的とする。

上述の目的を達成するために提案される本発明は、血管内に挿入されるステントにおいて、このステントを生体分解性ポリマー素材によって筒状に形成し、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材を膨潤させて薬剤を担持させたものである。

また、本発明は、生体分解性ポリマー素材と薬剤とを超臨界流体に所定の時間晒すことによって、生体分解性ポリマー素材を膨潤させ、この膨潤された生体分解性ポリマー素材に薬剤を担持させた血管用ステントである。

ここで、生体分解性ポリマー素材に担持される薬剤としては、血栓形成抑制効果及び／又は内膜増殖抑制効果を有するものが選択される。

ここで用いる生体分解性ポリマー素材は、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体により形成される。

本発明は、膨潤され薬剤が担持された生体分解性ポリマー素材からなるステントの表面に、生体分解性ポリマー材料からなる層をさらに設けることにより、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材に担持された薬剤の放出速度を制御するようにした血管用ステントである。

また、本発明は、膨潤され薬剤が担持された生体分解性ポリマー素材からなるステントの表面に、薬剤を含有する生体分解性ポリマー材料を1回若しくは数回コーティングして薬剤含有の生体分解性ポリマー層を積層形成した血管用ステントである。

上記ステントの表面に形成された生体分解性ポリマー層は、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体により形成される。

ステントの表面に被着される生体分解性ポリマー層には、薬剤が含有される。ここで、用いる薬剤としては、血栓形成抑制効果を有するものが選択される。

また、ステントの表面には、薬剤を含有した生体分解性ポリマー層と生体分解性ポリマー層を少なくとも一層ずつ多層に積層するようにしてもよい。

さらに、ステントの表面に形成された複数の生体分解性ポリマー層には、それぞれ薬効を異にする薬剤を含有するようにしてもよい。

本発明は、生体分解性ポリマー素材を膨潤させることにより、十分な量の薬剤を担持させた血管用ステントである。

本発明に係る血管用ステントは、十分な量の薬剤が薬効を損なうことなく、また剥がれ落ちることなく担持されたものとなり、必要な量の薬剤を血管壁及び血液中に必要な時間放出させることが可能となる。

また、本発明に係る血管用ステントは、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材の分解に伴ってステント内部に担持された薬剤の放出が行われるので、ステントを装着した血管内の目的部位に確実に薬剤を放出させることができる。

ステントの表面にさらに生体分解性ポリマー層を形成することにより、ステント内部に担持した薬剤の血液中への放出速度を制御することが可能となる。

ステントの表面にさらに設けた生体分解性ポリマー層に薬剤を含有することにより、時期を異にして複数の薬剤を血管中に放出させることができる。例えば、生体分解性ポリマー層に血栓形成抑制効果を有する薬剤を含有させ、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材に内膜増殖抑制効果を有する薬剤を担持させることにより、先に血栓形成抑制効果を有する薬剤を血管中に放出させ、次いで内膜増殖抑制効果を有する薬剤を放出するようにすることができる。

なお、ステントへの薬剤の担持は、ステントに形成される前の生体分解性ポリマー素材を膨潤して行い、その後ステントとして形成するようにしてもよい。同様に、生体分解性ポリマー層若しくは薬剤を含有した生体分解性ポリマー層は、ステントに形成される前の生体分解性ポリマー素材の表面に形成し、この生体分解性ポリマー層が設けられた生体分解性ポリマー素材をステントに形成するようにしてもよい。

本発明の更に他の目的、本発明によって得られる具体的な利点は、以下に説明される実施例の説明から一層明らかにされるであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明に係る血管用ステントの一例を示す斜視図である。

図2は、本発明に係る血管用ステントの他の例を示す斜視図である。

図 3 は、本発明に係る血管用ステントのさらに他の例を示す斜視図である。

図 4 は、本発明に係る血管用ステントのさらに他の例を示す斜視図である。

図 5 は、本発明に係る血管用ステントに薬剤を担持させるために用いられる装置を示すブロック図である。

図 6 は、本発明に係る血管用ステントを構成する生体分解性ポリマー製の繊維の表面に薬剤を含有させた生体分解性ポリマー層を形成した繊維を示す断面図である。

図 7 は、本発明に係る血管用ステントを構成する生体分解性ポリマー製の繊維の表面に生体分解性ポリマー層を形成した繊維を示す断面図である。

図 8 は、超臨界流体された CO_2 の圧力と PLLA 製の繊維の引張強度との関係を示す図である。

図 9 は、超臨界流体された CO_2 の温度と PLLA 製の繊維の引張強度との関係を示す図である。

図 10 は、超臨界流体とされた CO_2 の圧力とステントに対する薬剤の担持量との関係を示す図である。

図 11 は、超臨界流体とされた CO_2 の温度とステントに対する薬剤の担持量との関係を示す図である。

図 12 は、本発明に係るステントに担持させたトラニラストの放出挙動を示す特性図である。

図 13 は、生体分解性ポリマー層を形成したにステントに担持させたトラニラストの放出挙動を示す特性図である。

図 14 は、薬剤であるヘパリンを含有させた生体分解性ポリマー層を形成したにステントに担持させたトラニラストの放出挙動を示す特性図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を適用した血管用ステント及びその製造方法について、図面を参照しながら詳細に説明する。

本発明に係る血管用ステントは、血管内の所定部位に留置されるように、生体

分解性ポリマー製の繊維若しくはシート体等の生体分解性ポリマー素材を筒状に形成したものであって、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材を膨潤させ、この膨潤された生体分解性ポリマー素材に、例えば血栓形成抑制効果や内膜増殖抑制効果などを有する薬剤を担持させたものである。

本発明が適用される血管用ステント 1 としては、例えば、図 1 に示すような生体分解性ポリマー製の繊維 2 を、連続する V 字状をなすようにジグザグに折り曲げながら螺旋状に巻回することによって、筒状又は管状、特に円筒形状に成形されたものが用いられる。

また、血管用ステント 1 の他の例として、図 2 に示すように、生体分解性ポリマー製の繊維 2 を不織不編の状態でも筒状又は管状、特に円筒形状に成形されたものが用いられ、更に血管用ステント 1 のさらに他の例として、図 3 に示すように、1 本の生体分解性ポリマー製の繊維 2 を筒状に編んだものや、図 4 に示すように、生体分解性ポリマー製のシート体 1 2 を筒状又は管状、特に円筒形状に成形されたものなどが挙げられる。このステント 1 においては、柔軟性を有するようにシート体 1 2 に適宜抜き孔 1 3 が穿設される。

これらのステント 1 は、生体分解性ポリマー製の繊維 2 又は生体分解性ポリマー製のシート体 1 2 により形成されているので、生体の血管内に留置した後、一定期間はその形態を維持するものの、血管内への留置後数ヶ月前後で分解する。

この生体分解性ポリマー素材としては、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの 1 つを含む共重合体により形成されたものが使用される。

さらに具体的には、ポリ乳酸 (PLLA ; Poly-L-Lactic-Acid)、ポリグリコール酸、ポリグリラクチン、ポリジオキサノン、ポリグリコネート、 ϵ -カプロラクトン、ポリ乳酸- ϵ -カプロラクトン共重合体、ポリグリコール酸- ϵ -カプロラクトン共重合体より選ばれた 1 種類又は 2 種類以上の材料によって形成されたものが使用される。

繊維若しくはシート体を構成する生体分解性ポリマー素材として、例えば、PLLA が用いられる。PLLA は、天然の穀物を乳酸発酵させることによって製造することができ、生体適合性に優れた材料である。このため、PLLA 製の繊

維若しくはシート体を用いて形成したステントは、人体に対して悪影響を与えることがない。

また、生体分解性ポリマー素材を繊維として用いる場合には、フィラメントが用いられる。用いられるフィラメントは、生体内において均等に分解する一連に連続したモノフィラメントを使用することが好ましい。

また、膨潤させたステントに担持させる薬剤としては、血栓形成抑制効果を有する薬剤、例えばヘパリンやチクロピジン等、若しくは内膜増殖抑制効果を有する薬剤、例えばトラニラスト、ベミロラスト、抗癌剤等を用いることができる。

なお、生体分解性ポリマーの膨潤温度が薬剤の熱分解温度よりも高いと、薬剤が担持される前に薬剤が熱分解し、薬効を損なう危険が伴うので、生体分解性ポリマーの膨潤温度は、薬剤の薬効を損なわないように、薬剤の熱分解温度よりも低い必要がある。

上述した生体分解性ポリマー素材により形成されたステントと薬剤とを超臨界流体に所定の時間晒すことによって、ステントが膨潤され、この膨潤されたステントに薬剤が担持されることにより本発明に係る血管用ステントが得られる。

なお、担持される薬剤が超臨界流体に対して溶解しにくい場合は、例えば水やエタノールなどの溶媒を加えることにより、薬剤の担持量を増すことができる。

以下、超臨界流体を用いて生体分解性ポリマー素材により形成したステントを膨潤させ、この膨潤されたステントに対して薬剤を担持させるための具体的な方法について述べる。

なお、ここでは、超臨界流体としてCO₂を使用した例について説明するが、生体に対する適合性を有する物質であればCO₂以外の物質を使用してもよく、例えばH₂Oなどを使用してもよい。

超臨界流体を用いてステントを膨潤させ、この膨潤されたステントに薬剤を担持させるためには、例えば図5に示すように構成された装置21が用いられる。この装置21は、CO₂ポンプ22と、CO₂に対して加圧をする加圧機23と、CO₂に対して加温をする加温機24と、超臨界流体状態のCO₂及びステント1及び薬剤26を反応させる反応室27とを備える。

先ず、反応室27内に、前述したいずれかのステント1と薬剤26とを投入す

る。このとき、ステント 1 と薬剤 26 とは、混合を防ぐために多孔性フィルター 28 によって分離される。

次に、第 1 のバルブ 29 を開いて CO_2 ポンペ 22 から CO_2 を送出し、送出された CO_2 に対して加圧機 23 によって加圧を施す。そして、第 2 のバルブ 30 を開き、加圧が施された CO_2 を反応室 27 内部に注入する。このとき、注入される CO_2 は、 CO_2 の臨界圧力以上且つステント 1 が劣化する圧力以下に設定される必要がある。また、注入される CO_2 の圧力は、ステント 1 を生体分解性ポリマー製の繊維により形成した場合には、この繊維の引張強度が維持される圧力以下とされることが更に好ましい。

ここで超臨界流体として用いられる CO_2 の臨界圧力は 7.38 MPa である。したがって、反応室 27 内の圧力は 7.38 MPa 以上とされる必要がある。また、本発明者等が行った実験によれば、ステント 1 が生体分解性ポリマー製の繊維により形成されているときには、反応室 27 内の圧力が 24 MPa より大きくなると、生体分解性ポリマー製繊維の引張強度が劣化することが判明した。すなわち、反応室 27 内の圧力は 24 MPa 以下であることが必要がある。

このとき、 CO_2 が注入された反応室 27 内部の温度は、加温機 24 によって CO_2 の臨界温度以上且つ生体分解性ポリマー及び薬剤の熱分解温度以下に保たれる必要がある。また、 CO_2 が注入された反応室 27 内部は、ステント 1 を構成する生体分解性ポリマー製の繊維の引張強度が維持される温度以下とされることが更に好ましい。

ここで、超臨界流体として用いられる CO_2 の臨界温度は、31.3℃である。反応室 27 内の温度は、31.3℃以上となるように設定されている必要がある。本発明者等が行った実験によれば、ステント 1 を PLLA 製の繊維により形成したときには、温度が 140℃より高くなると、PLLA 製の繊維の引張強度が劣化することが判明した。そこで、反応室 27 の温度は、140℃以下であることが必要である。

ここで、反応室 27 内に注入された CO_2 は、臨界圧力以上、臨界温度以上に設定されているため、超臨界流体となる。そして、超臨界流体となった CO_2 は薬剤 26 と共に多孔性フィルター 28 を通過して反応室 27 全体に拡散する。このこ

とにより、ステント 1 は薬剤 2 6 と超臨界流体とされている CO_2 に晒される。このようにステント 1 は薬剤 2 6 と超臨界流体とされている CO_2 に所定の時間晒すことによって、ステント 1 が膨潤し、この膨潤されたステント 1 に薬剤 2 6 が担持される。

最後に、第 3 のバルブ 3 1 を開いて反応室 2 7 内部の CO_2 を徐々に排気させ、大気開放状態にする。これにより、ステント 1 に対する薬剤 2 6 の担持が完了し、本発明に係る血管用ステントが得られる。

なお、上述の方法では、生体分解性ポリマー製の繊維をステントとして形成した後に膨潤させ、この膨潤されたステントに対して薬剤を担持するようにしているが、ステントを形成する前の生体分解性ポリマー製の繊維を膨潤させ、この膨潤された生体分解性ポリマー製の繊維に対して薬剤を担持させ、その後生体分解性ポリマー製の繊維を筒状又は管状、特に円筒形状に形成するようにしてもよい。

本発明は、超臨界流体の特性を利用し、超臨界流体によって溶解された薬剤を、ポリマーが溶媒を吸収してふくらむ現象すなわち生体分解性ポリマー素材の膨潤によって担持させたものである。

本発明に係る血管用ステントは、生体分解性ポリマー製の繊維により形成されているので、生体の血管内に留置した後、一定期間はその形態を維持するものの、血管内への留置後数ヶ月前後で分解し、生体組織内にて消失させることができる。本発明に係る血管用ステントは、膨潤され薬剤を担持させた生体分解性ポリマー素材を用いて形成されているので、生体分解性ポリマー素材に担持された薬剤は、生体分解性ポリマー素材の分解に伴って血管内に放出される。したがって、本発明に係るステントを血管内への留置した後、ステントを構成する生体分解性ポリマー素材の分解に伴って連続的に血管内へ薬剤を放出することが可能となる。

ところで、血管用ステントに担持された薬剤の血管内への厳密な放出を制御する必要がある場合、例えば、短期間に多量の薬剤を放出させるには、ステントの表面に薬剤を含有した生体分解性ポリマーをコーティングあるいは接着して薬剤含有の生体分解性ポリマー層を形成する。また、血管内に留置したステントから短期間に多量の薬剤が放出することを抑えるため、すなわち、ステントに担持させた薬剤の血管内への放出時期を遅らせるため、薬剤を担持させた生体分解性ポ

リマー素材からなるステントの表面にさらに生体分解性ポリマーのみからなる生体分解性ポリマー層を形成するようにしてもよい。

薬剤含有の生体分解性ポリマー層あるいは生体分解性ポリマー層は、アセトンなどを溶媒とし、ポリ-ε-カプロラクトンなどの生体分解性ポリマーを溶解した溶液をステントの表面に塗布し、あるいは生体分解性ポリマーを溶解した溶液中にステントを浸漬することによって形成することができる。

さらに、薬剤含有の生体分解性ポリマー層及び生体分解性ポリマー層は、ステントの表面に多層に設けるようにしてもよい。この場合、薬剤含有の生体分解性ポリマー層及び生体分解性ポリマー層を交互に積層するようにしてよく、さらには、異なる薬効の薬剤を含有する生体分解性ポリマー層を多層に形成するようにしてもよい。

薬剤含有の生体分解性ポリマー層及び生体分解性ポリマー層は、ステントの表面に形成するのみならず、ステントを形成する前の生体分解性ポリマー素材表面に形成するようにしてもよい。

そこで、膨潤され、薬剤が担持された生体分解性ポリマー製の繊維の表面にさらに生体分解性ポリマー材料の層を形成した例を具体的に説明する。

このステントを構成する生体分解性ポリマー製の繊維 14 は、図 6 に示すように、膨潤されて薬剤 17 が担持されている。この繊維 14 の表面には、薬剤 16 が含有された生体分解性ポリマーがコーティングされ、薬剤含有の生体分解性ポリマー層 15 が設けられている。これによって、繊維 14 の表面に設けられた生体分解性ポリマー層 15 に含有された薬剤 16 は、生体分解性ポリマー層 15 の分解に伴って放出され、その後、生体分解性ポリマー製の繊維 14 を膨潤させて担持された薬剤 17 が放出される。なお、繊維 14 の表面に被着された薬剤 16 は、繊維 14 に担持された薬剤 17 と同じ薬剤でもよく、また互いに異なる薬剤であってもよい。すなわち、本発明に係る血管用ステントを用いて生体内に放出する薬剤は、適宜選択されるものである。さらには、薬剤含有の生体分解性ポリマー層 15 をさらに複数層設けるようにしてもよい。このように薬剤含有の生体分解性ポリマー層 15 を設けることにより、単一あるいは複数の薬剤をステントに担持させることができ、薬剤の放出期間及び薬剤放出量の制御がより厳密に行なえ、

あるいは所望する時期に異なる薬剤を放出させることが可能となる。とりわけ、血管内で生じる急性冠閉塞に関与する血栓形成と再狭窄に関与する内膜増殖は、バルーン拡張術やステント植え込み術の後、一定期間の間に発現する。すなわち、血栓形成は術後すぐに発現し、内膜増殖は術後、数週間に発現する。すなわち、図6において、薬剤16には血栓形成抑制剤を用い、薬剤17には内膜増殖抑制剤を用いれば、早期に血栓形成抑制剤が放出された後、内膜増殖抑制剤が長期に亘って放出させることができ、急性冠閉塞と再狭窄を同一のステントにて予防することも可能となる。

また、ステントに担持させた薬剤の放出速度を抑えるようにするためには、図7に示すように、ステントを形成する膨潤により薬剤17を担持させた生体分解性ポリマー製の繊維14の表面に、更なる生体分解性ポリマーをコーティングし、生体分解性ポリマー層18を設ける。このように生体分解性ポリマー層18を設けることにより、生体分解性ポリマー層18が分解した後、生体分解性ポリマー製の繊維14が分解を開始して担持した薬剤17の放出が行われるので、薬剤17の放出開始時期を遅らせることができる。

なお、生体分解性ポリマー製の繊維14の表面には、薬剤16を含有した生体分解性ポリマー層15と薬剤を含まない生体分解性ポリマー層18とを交互に複数積層するように形成してもよい。このような構成とすることにより、薬剤の放出期間及び薬剤放出量の制御がより厳密に行なえ、あるいは所望する時期に異なる薬剤を放出させることが可能となる。

上述したように、本発明に係る血管用ステントは、生体分解性ポリマー素材からなるステントを膨潤させ、この膨潤されたステントに対して薬剤が担持され、さらにその外周部にも薬剤がステントから剥がれ落ちることなく、十分な量の薬剤を担持させることができる。また、ステントに担持された薬剤は生体分解性ポリマーの分解とともに放出されるため、薬剤の放出量と放出時間の制御が可能となる。

実施例

以下、本発明の具体的な実施例について、実験結果に基づいて説明する。

<実験例1>

本実験例では、CO₂の圧力と温度とを変化させて、薬剤を担持させたPLLA製の繊維を複数作り、それぞれのPLLA製の繊維について引張強度を測定した。

実施例 1

まず、直径170 μ mのPLLA製の繊維と内膜増殖抑制効果を有するトラニラスト [N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニリックアシド]を図5に示す装置21の圧力容器27に投入した。このとき、PLLA製の繊維とトラニラストとの間に多孔性フィルターを入れた。なお、トラニラストは、血管形成術後の再狭窄を抑制する効果を有する薬剤である。

次に、CO₂を加圧器23にて10MPaまで加圧し、第2のバルブ30を開放することによって、圧力容器27内に注入した。その後、圧力容器27内にて加圧されたCO₂を80℃まで加温し、超臨界流体状態とした。

次に、PLLA製の繊維とトラニラストとを超臨界流体とされたCO₂に2時間晒した後、徐々にCO₂を排気させ、大気開放状態にする。これにより、トラニラストを担持したPLLA製の繊維が得られる。

実施例 2～実施例 13、比較例 1 及び比較例 2

実施例 1 と同様の方法によって、以下に示す表 1 に示すような圧力及び温度条件で、PLLA性の繊維にトラニラストを担持させた。

表 1

	圧力 (MP a)	温度 (°C)	引張強度 (N)
実施例 1 .	1 0	8 0	8
実施例 2 .	1 3	8 0	7 . 9
実施例 3 .	1 5	8 0	7 . 8 5
実施例 4 .	1 8	8 0	7 . 9
実施例 5 .	2 0	8 0	7 . 9
実施例 6 .	2 3	8 0	7 . 5
実施例 7 .	2 4	8 0	6 . 8
実施例 8 .	1 5	4 0	7 . 9
実施例 9 .	1 5	6 0	7 . 9
実施例 1 0 .	1 5	8 0	7 . 9
実施例 1 1 .	1 5	1 0 0	7 . 8
実施例 1 2 .	1 5	1 2 0	7 . 8
実施例 1 3 .	1 5	1 4 0	7 . 5
比較例 1 .	1 5	1 5 0	5
比較例 2 .	2 5	8 0	3

比較例 3

トラニラストを圧力容器内に投入しない以外は実施例 1 と同様の方法によって PLL A 製の繊維を超臨界流体状態の CO₂ に晒した。

比較例 4 ～ 比較例 1 7

比較例 3 と同様の方法によって、以下に示す表 2 に示すような圧力及び温度条件で、PLL A 製の繊維を超臨界流体状態の CO₂ に晒した。

表 2

	圧力 (MP a)	温度 (°C)	引張強度 (N)
比較例 3 .	1 0	8 0	8 . 2
比較例 4 .	1 3	8 0	8 . 1
比較例 5 .	1 5	8 0	8 . 1
比較例 6 .	1 8	8 0	8 . 1
比較例 7 .	2 0	8 0	7 . 9
比較例 8 .	2 3	8 0	7 . 6
比較例 9 .	2 4	8 0	6 . 7
比較例 1 0 .	1 5	4 0	7 . 8 5
比較例 1 1 .	1 5	6 0	8
比較例 1 2 .	1 5	8 0	8 . 1
比較例 1 3 .	1 5	1 0 0	8
比較例 1 4 .	1 5	1 2 0	7 . 9
比較例 1 5 .	1 5	1 4 0	7 . 4
比較例 1 6 .	1 5	1 5 0	4 . 5
比較例 1 7 .	2 5	8 0	3

実施例 1 ～実施例 1 3 及び比較例 1 ～比較例 1 7 で得られた P L L A 製の繊維について引張試験を行い、引張強度を調べた。この結果を上記表 1、上記表 2、図 8、図 9 に示す。

図 8 及び表 1 より、1 0 ～2 4 MP a の圧力で C O₂ を超臨界流体とした実施例 1 ～実施例 1 3 においては、P L L A 製の繊維の引張強度は 6 . 8 N 以上とされているものの、2 5 MP a の圧力で C O₂ を超臨界流体とした比較例 2 においては、引張強度が 3 N とされている。すなわち、2 4 MP a より高い圧力で超臨界流体とされた C O₂ を使用して、P L L A 製の繊維にトラニラストを担持させたときには、引張強度が弱まる。

なお、図 8 は、圧力を変化させて P L L A 製の繊維を超臨界流体の C O₂ に 8 0

℃で2時間晒した例を示す。

また、図9及び表1より、40～140℃の温度でCO₂を超臨界流体とした実施例1～実施例13においては、PLLA製の繊維の引張強度が6.8N以上とされているものの、150℃の温度でCO₂を超臨界流体とした比較例1においては、引張強度が5Nとされている。すなわち、140℃より高い温度で超臨界流体とされたCO₂を使用して、PLLA製の繊維にトラニラストを担持させたときには、引張強度が弱まる。したがって、7.38～24MPa及び31.3～140℃とすることによって、超臨界流体としたCO₂を使用して、PLLA製の繊維にトラニラストを担持させたときには、PLLA製の繊維の引張強度を十分に維持させることが判明した。

なお、図9は、温度を変化させてPLLA製の繊維を、圧力を15MPaとする超臨界流体のCO₂に2時間晒した例を示す。

<実験例2>

実験例2では、CO₂の圧力と温度とを変化させて、薬剤を担持させた複数の生体分解性ポリマー素材、特に生体分解性ポリマー製の繊維を用いた血管用ステントを形成し、それぞれの血管用ステントについて、薬剤の担持量を測定した。

実施例14

直径170μmのPLLA製のモノフィラメントを、図1に示すように、ジグザグ状に折り曲げて円筒状に巻回し、直径を約3.5mmとなし、長さを約12mmとした円筒形状のステント1を形成した。

このステント1とトラニラストとを図5に示す装置21の圧力容器27に投入した。このとき、PLLA製のモノフィラメントとトラニラストとの間に多孔性フィルターを入れた。

次に、CO₂を加圧器23にて10MPaまで加圧し、第2のバルブ30を開放することによって、圧力容器27内に注入した。その後、圧力容器27内にて加圧されたCO₂を80℃まで加温して超臨界流体状態とした。

実施例15～実施例25

実施例14と同様にして、以下に示す表3に示すような圧力及び温度条件で、ステントにトラニラストを担持させた。

実施例 14～実施例 25 で得られたステントについて、トラニラストの担持量を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。その結果を表 3 及び図 10 及び図 11 に示す。

なお、図 10 は、圧力を変化させて PLLA 製の繊維を超臨界流体の CO₂ に 80℃ で 2 時間晒した例を示す。

また、図 11 は、温度を変化させて PLLA 製の繊維を、圧力を 15 MPa とする超臨界流体の CO₂ に 2 時間晒した例を示す。

表 3

	圧力 (MPa)	温度 (°C)	トラニラスト担持量
実施例 14.	10	80	50.2
実施例 15.	13	80	55.3
実施例 16.	15	80	56.1
実施例 17.	18	80	59.3
実施例 18.	20	80	60.7
実施例 19.	24	80	61.5
実施例 20.	15	40	30
実施例 21.	15	60	35.4
実施例 22.	15	80	56.6
実施例 23.	15	100	57.2
実施例 24.	15	120	60.3
実施例 25.	15	140	62.0

図 10、図 11 及び表 3 に示すようにステントとトラニラストとを超臨界流体の CO₂ に晒すことによって、トラニラストが担持された本発明に係る血管用ステントが得られることが判明した。なお、担持されたトラニラストは、これらの温度条件下において、熱分解が生じることなくステントに担持された。これは、CO₂ の臨界温度が低く、トラニラストを高温に晒すことなくステントに担持させる

ことができたためであり、臨界温度の低いCO₂は多くの薬剤に使用可能であると言える。

また、実施例14～実施例25から、トラニラストのステントへの担持は、超臨界流体のCO₂の圧力と温度に依存し、とりわけ、CO₂を超臨界流体とするときの温度が大きければ、担持量が増加することが判明した。

<実験例3>

本実験例ではトラニラストを担持した生体分解性ポリマー製の繊維であるPLLA製のモノフィラメントを用いて形成したステントの表面に薬剤を含有させたポリ-ε-カプロラク톤の生体分解性ポリマー層を設けたステントの薬剤放出挙動を調べた。この実験は、生体外実験 (IN vitro) により行ったものである。なお、薬剤の放出量は、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

実施例26

前述した実施例19で得られたステントを1mlの胎仔ウシ血清中に30日間浸し、血清中に放出されたトラニラストの放出挙動を調べた。その結果を図12に示す。

ここで用いたステントは、直径を約3.5mmとし、その長さを約12mmとして筒状に形成されている。

実施例27

実施例19で得られたステントの表面に、約10μmの厚みでポリ-ε-カプロラク톤をコーティングし、1mlの胎仔ウシ血清中に30日間浸し、血清中に放出されたトラニラストの薬剤放出挙動を調べた。その結果を図13に示す。

実施例28

アセトンにてポリ-ε-カプロラク톤を溶かした40%溶液に血栓形成抑制効果を有するヘパリンナトリウム5ml (清水製薬; 1ml中ヘパリンナトリウム1,000ヘパリン単位含有) を混合し、攪拌して懸濁させた。この懸濁液を実施例19で得られたステントに塗布し、ヘパリンナトリウムを5%含有するポリ-ε-カプロラク톤をステントの表面に約10μmの厚みでコーティングした。このとき、ステントの表面に形成されたポリ-ε-カプロラク톤の層中には、12μg (1.2×10^{-3} ヘパリン単位) のヘパリンナトリウムが含有された。

このステントを1 mlの胎仔ウシ血清中に30日間浸し、血清中に放出されたヘパリンナトリウムとトラニラストの薬剤放出挙動を調べた。その結果を図14に示す。

図12より、ステントを構成する生体分解性ポリマー製の繊維が膨潤され、この繊維に担持されたトラニラストは14日で約65%が放出され、その後も放出を続け、30日までに70%が放出され、長期間に亘って放出されることが判明した。

ステントの表面に約10 μm の厚みでポリ- ϵ -カプロラク톤をコーティングしたステントは、図13から明らかなように、ステントを構成する生体分解性ポリマー製の繊維に担持されたトラニラストは2日までは放出が見られなかったが、2日以降には、ポリ- ϵ -カプロラク톤をコーティングしていないステントと同様のトラニラストの放出挙動が見られた。これは、ステントの表面にコーティングされたポリ- ϵ -カプロラク톤によって一時的に放出が停止されたと考えられ、生体分解性ポリマーをコーティングすることにより、所望する時期までステントを構成する繊維に担持させた薬剤の放出を抑制し、一定時間経過後に薬剤の放出を開始させることが可能であると言える。

また、図14より、ステントの表面にコーティングされたヘパリンナトリウムは2日までに66%が放出され、7日で73%が放出された。一方、トラニラストは2日までは放出が見られなかったが、2日以降には、ポリ- ϵ -カプロラク톤をコーティングしていないステントと同様の放出挙動が見られた。これらの結果より、ステントの表面にコーティングされたポリ- ϵ -カプロラク톤に含有されたヘパリンナトリウムは、直ちに血清中に放出され、生体分解性ポリマーが膨潤されて担持されたトラニラストは徐々に放出されることが判明した。

血管内で生じる急性冠閉塞に関与する血栓形成や再狭窄に関与する内膜増殖は、バルーン拡張術やステント植え込み術の後、一定期間の間に発現する傾向にあり、血栓形成は術後の早期に発現し、内膜増殖は術後の長期間の間に発現する。そのため、血栓形成抑制効果を有するヘパリンナトリウムが短期間の間に放出され、内膜増殖抑制効果のあるトラニラストが長期間の間、放出される本実験のステントは、急性冠閉塞と再狭窄とを併せ予防可能なLDDSとして期待される。

産業上の利用可能性

上述したように、本発明に係る血管用ステントは、生体分解性ポリマー素材からなるステントを膨潤させ、この膨潤されたステントに対して薬剤を担持させているので、十分な量の薬剤をステントから容易に脱離させることなく担持させることができ、血管内に長期間に亘って連続的に薬剤を放出させることが可能となる。

また、本発明は、ステントを構成する薬剤を担持させた生体分解性ポリマー素材の表面又はこの生体分解性ポリマー素材を用いて形成したステントの表面に、更なる生体分解性ポリマー層を形成してなるので、ステントに担持させた薬剤の生体内への放出時期を制御することができるので、最も望ましい時期に薬剤を放出するようにすることができる。

さらに、生体分解性ポリマー素材の表面又はこの生体分解性ポリマー素材を用いて形成したステントの表面に、更なる薬剤を含有させた生体分解性ポリマー層を形成することにより、複数種類の薬剤を時期に適合して自在に生体内に放出するようにすることができる。そのため、生体に放出する薬剤を自在に制御し、所望する順で複数種類の薬剤を放出するようにすることもできる。

請求の範囲

1. 血管内に導入される血管用ステントにおいて、
上記ステントは、生体分解性ポリマー素材によって筒状に形成されてなり、
上記生体分解性ポリマー素材は、膨潤されて薬剤が担持された血管用ステント。
2. 上記生体分解性ポリマー素材は繊維であり、この繊維を筒状又は管状に編成したことを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
3. 上記生体分解性ポリマー素材は繊維であり、この繊維を筒状体又は管状体の周面に沿った形状に形成してなることを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
4. 上記生体分解性ポリマー製の繊維は、一連に連続したフィラメントであることを特徴とする請求の範囲第2項又は第3項記載の血管用ステント。
5. 上記生体分解性ポリマー素材は、シート状であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
6. 上記生体分解性ポリマー素材は、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
7. 上記薬剤は、血栓形成抑制効果及び／又は内膜増殖抑制効果を有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
8. 上記生体分解性ポリマー素材の膨潤温度は、上記薬剤の熱分解温度よりも低いことを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
9. 上記生体分解性ポリマー素材と上記薬剤とを超臨界流体に対して所定の時間晒すことによって、上記生体分解性ポリマー素材を膨潤させ、上記生体分解性ポリマー素材に薬剤を担持させることを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。
10. 上記超臨界流体は、生体適合性を有することを特徴とする請求の範囲第9項記載の血管用ステント。
11. 生体分解性ポリマー素材からなるステントは、圧力容器内において超臨界流体によって膨潤され、薬剤を上記生体分解性ポリマー素材に担持させることを

特徴とする血管用ステントの製造方法。

12. 上記圧力容器内の圧力は、上記超臨界流体の臨界圧力以上且つ上記生体分解性ポリマー素材が劣化する圧力以下とされていることを特徴とする請求の範囲第11項記載の血管用ステントの製造方法。

13. 上記圧力容器内の温度は、上記超臨界流体の臨界温度以上且つ上記生体分解性ポリマー素材及び上記薬剤の熱分解温度以下とされていることを特徴とする請求の範囲第11項記載の血管用ステントの製造方法。

14. 上記ステントの表面には、生体分解性ポリマー層が形成されていることを特徴とする請求の範囲第1項記載の血管用ステント。

15. 上記ステントの表面に形成された生体分解性ポリマー層は、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体により形成されていることを特徴とする請求の範囲第14項記載の血管用ステント。

16. 上記生体分解性ポリマー層には、薬剤が含有されていることを特徴とする請求の範囲第14項記載の血管用ステント。

17. 上記ステントの表面に被着される生体分解性ポリマー層には、血栓形成抑制効果を有する薬剤が含有されていることを特徴とする請求の範囲第14項記載の血管用ステント。

18. 上記ステントの表面には、薬剤を含有した生体分解性ポリマー層と生体分解性ポリマー層が少なくとも一層ずつ積層されていることを特徴とする請求の範囲第14項記載の血管用ステント。

19. 上記ステントの表面に形成された複数の生体分解性ポリマー層には、それぞれ薬効を異にする薬剤が含有されていることを特徴とする請求の範囲第14項記載の血管用ステント。

20. 血管内に導入される血管用ステントを形成するためのステント用素材において、

上記ステント用素材は、生体分解性ポリマー素材であり、膨潤されて薬剤が担持されるとともに、その表面に生体分解性ポリマー層が積層形成されていることを特徴とする血管用ステント用素材。

21. 上記生体分解性ポリマー素材は、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体であることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

22. 上記生体分解性ポリマー素材は、繊維であることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

23. 上記生体分解性ポリマー製の繊維は、一連に連続したフィラメントであることを特徴とする請求の範囲第22項記載の血管用ステント用素材。

24. 上記生体分解性ポリマー素材は、シート状であることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

25. 上記生体分解性ポリマー素材の表面に積層される生体分解性ポリマーは、脂肪族ポリエステル、脂肪族酸無水物、脂肪族ポリカーボネイト、ポリホスファゼン、又は少なくともそれらの1つを含む共重合体であることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

26. 上記生体分解性ポリマー素材に担持される薬剤は、血栓形成抑制効果及び/又は内膜増殖抑制効果を有することを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

27. 上記生体分解性ポリマー層には、薬剤が含有されていることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

28. 上記薬剤は、血栓形成抑制効果を有する薬剤であることを特徴とする請求の範囲第27項記載の血管用ステント用素材。

29. 上記ステント用素材の表面には、薬剤を含有した生体分解性ポリマー層と生体分解性ポリマー層が少なくとも一層ずつ積層されていることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

30. 上記ステント用素材の表面に形成された複数の生体分解性ポリマー層には、それぞれ薬効を異にする薬剤が含有されていることを特徴とする請求の範囲第20項記載の血管用ステント用素材。

1/6

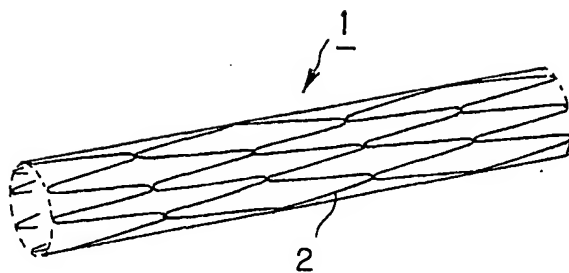


図 1

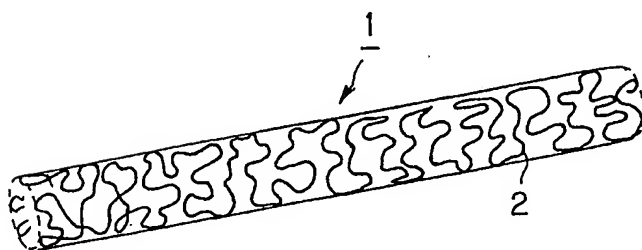


図 2

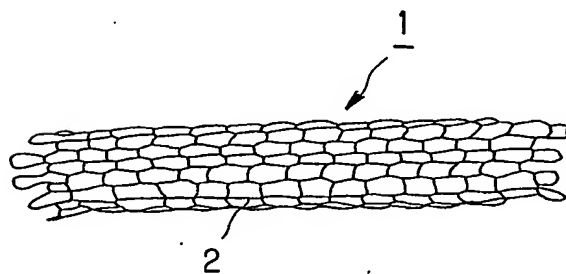


図 3

3/6

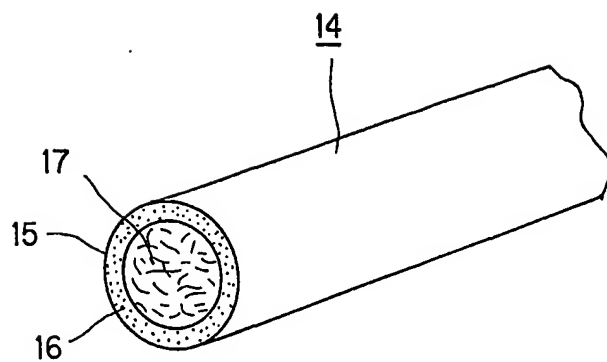


図 6

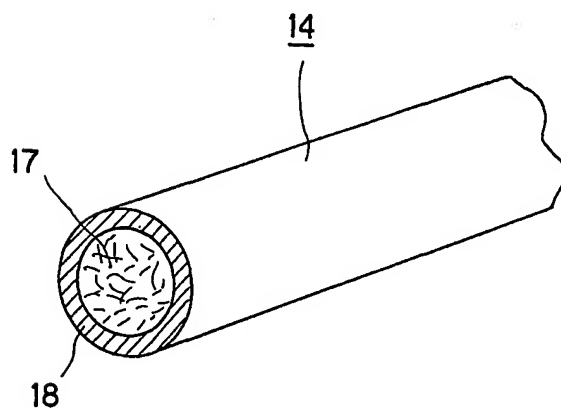


図 7

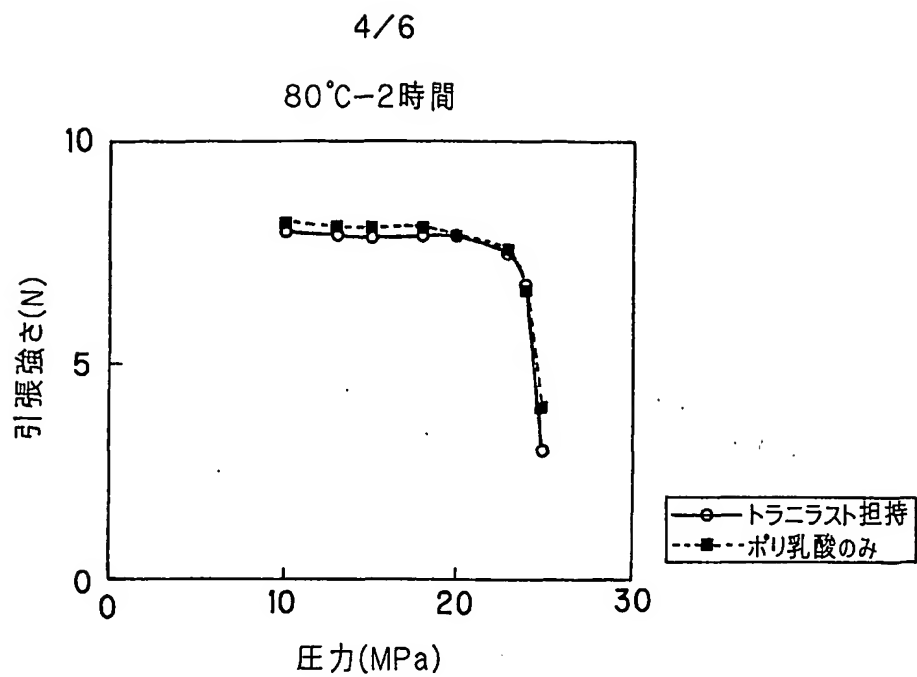


図 8

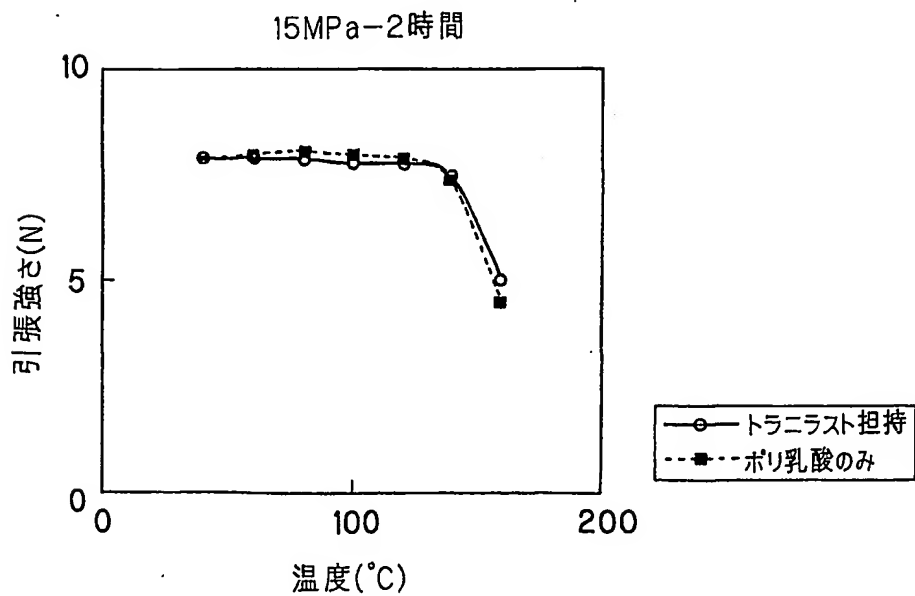


図 9

5/6

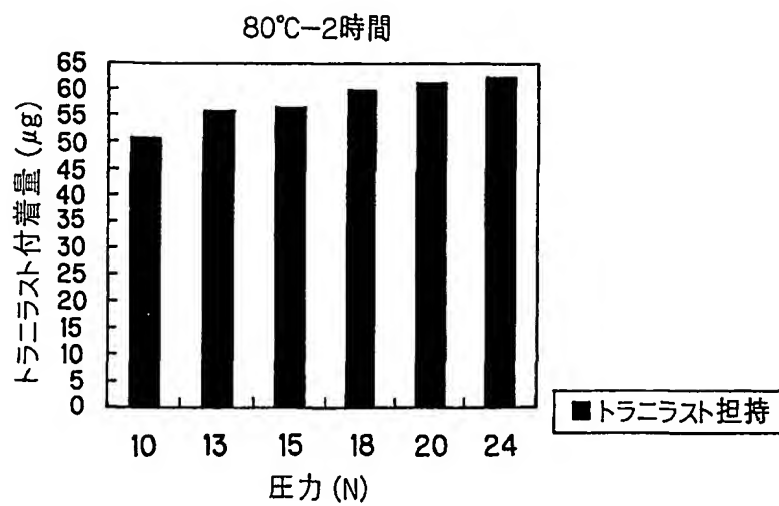


図 10

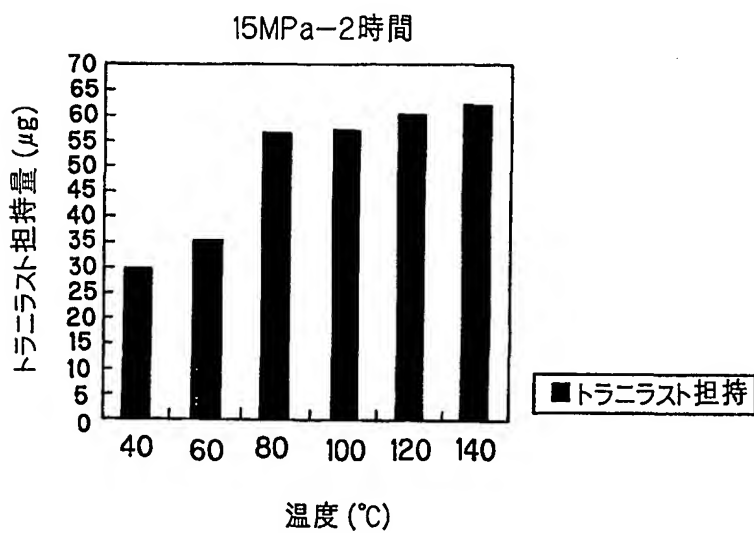


図 11

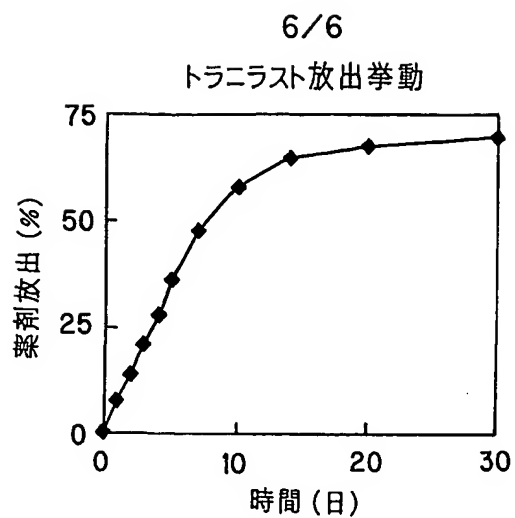


図 12

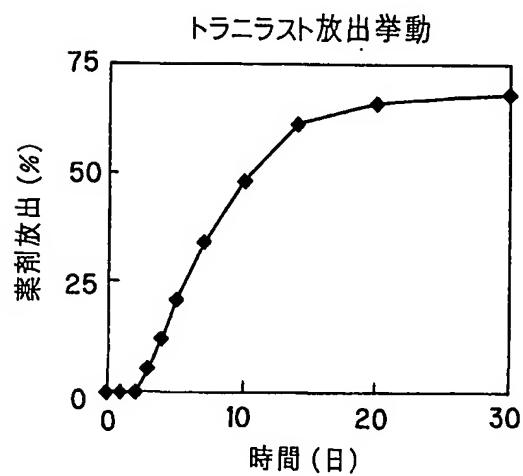


図 13

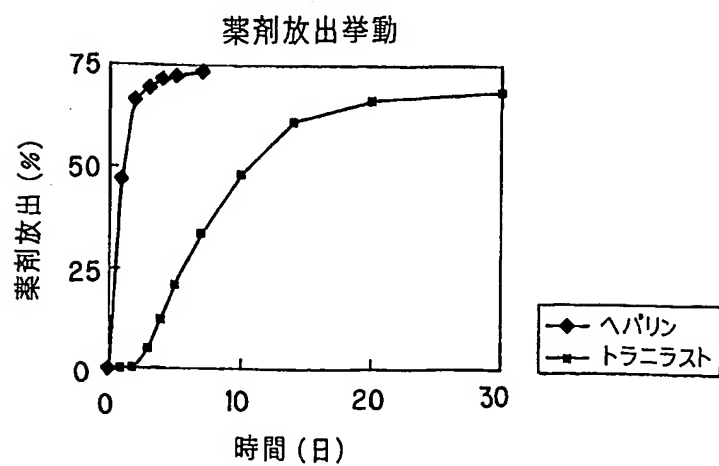


図 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06831

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61M29/02, A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61M29/02, A61F2/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5733327 A (Keiji IGAKI), 31 March, 1998 (31.03.98), Full text; Figs. 1 to 10 & WO 96/11720 A1 & EP 791251 A1	1-30
Y	US 4598006 A (Hercules Incorporated), 01 July, 1986 (01.07.86), Full text & EP 200197 A2	1-30
Y	US 5464650 A (Medtronic, Incorporated), 07 November, 1995 (07.11.95), column 4, line 19 to column 5, line 7 & EP 623354 A1 & JP 8-33718 A	6, 15, 21
Y	WO 97/10011 A1 (Schneider USA Inc.), 20 March, 1997 (20.03.97), page 24, line 14 to page 25, line 9 & JP 11-500047 A & US 5837313 A & EP 832655 A2	14-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 October, 2001 (30.10.01)


Date of mailing of the international search report
13 November, 2001 (13.11.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61M29/02, A61F2/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61M29/02, A61F2/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2001年 日本国登録実用新案公報 1994-2001年 日本国実用新案登録公報 1996-2001年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 5733327 A (Igaki; Keiji) 31. 3月. 1998 (31. 03. 98), 全文, 第1-10図 &WO 96/11720 A1 &EP 791251 A1	1-30
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 30. 10. 01	国際調査報告の発送日 13.11.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 北村 英隆  3E 2925 電話番号 03-3581-1101 内線 3344	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 4598006 A (Hercules Incorporated) 1. 7月. 1986 (01. 07. 86) , 全文 &EP 200197 A2	1-30
Y	US 5464650 A (MEDOTRONIC, INCORPORATED) 7. 11月. 1995 (07. 11. 95) , 第4欄19行-第5欄7行 &EP 623354 A1 &JP 8-33718 A	6, 15, 21
Y	WO 97/10011 A1 (SCHNEIDER USA INC) 20. 3月. 1997 (20. 03. 97) , 第24頁14行-第25頁9行 &JP 11-500047 A &US 5837313 A &EP 832655 A2	14-30